

K. Wiener
=

1962.

11

Aus dem Hygienischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. med. H. Kliewe)

DER EINFLUSS VON HYBRIDENWEIN
AUF DIE NEKROSERATE DER LEBER
NACH ALLYLALKOHOLGABEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

KLAUS WIENER
aus Eisenach



MAINZ 1962

Dekan: Prof. Dr. H. Bredt
Referent: Prof. Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent: Prof. Dr. H. Kliewe
Tag der mündl. Prüfung: 30. Juli 1962



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstr. 64-66

INHALT

1. Einleitung und Ziel der Arbeit
2. Frage der Schädlichkeit von Hybridenwein
3. Die Methode der Bestimmung von Nekrose-
raten der Leber
4. Der Einfluß von Äthanol und alkoholhaltigen
Getränken auf die Leber

EIGENE VERSUCHE

5. Material und Methoden
6. Besprechung der Ergebnisse
7. Diskussion
8. Zusammenfassung
9. Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554410_0021

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Über die Bedeutung von Äthanol bzw. von alkoholischen Getränken für die Leber liegen zahlreiche Untersuchungen vor, so daß die durch den Genuß solcher Getränke vorhandenen Gefahrenmomente recht klar umrissen werden können.

Der europäische Weinbau hat sehr viel mit Rebschädlingen und mit der Frostgefahr zu kämpfen. Man versuchte verständlicherweise deswegen, Kreuzungen mit resistenten amerikanischen Reben anzupflanzen. In Verbindung damit wurde zunächst vornehmlich von französischer Seite die Frage der Schädlichkeit dieser sog. Hybridenweine diskutiert.

Neuerdings untersuchte Breider dieses Problem. Er vertrat die Auffassung, daß Hybridenweine gegenüber sog. Edelweinen schädlich sind. Dies soll sich vornehmlich auf die Leberfunktion beziehen. Die recht ausgedehnte Arbeit von Breider gibt aber in verschiedenen Punkten Anlaß zu Kritik, da die Art der Versuche die von ihm getroffenen Schlußfolgerungen nicht zwingend erscheinen lassen.

Die Schädlichkeit der Hybridenweine ist aber insofern von sehr großer Bedeutung, da in Deutschland der Anbau solcher Reben noch verboten ist. Deswegen wurde die Frage der Schädlichkeit von Hybridenwein unter statistischen Gesichtspunkten untersucht. Methodisch wurde dabei das vornehmlich von Eger beschriebene Verfahren benutzt. Im Tierversuch mit Ratten sollte festgestellt werden, ob Gaben von Hybridenwein das Ausmaß der durch Allylkohol auftretenden Lebernekrosen im Verhältnis zu Gaben von Äthanol und sog. Edelwein beeinflussen.

2. DIE FRAGE DER SCHÄDLICHKEIT VON HYBRIDENWEIN

Unter sog. Hybridenweinen versteht man Weine, die aus Trauben von Hybriden hergestellt worden sind. Letztere stellen Kreuzungen zwischen europäischen Edelreben und amerikanischen Wildreben dar. Dazu gehören aber auch Reben, die nach weiterer Rückkreuzung mit einem europäischen Partner ihren Hybridencharakter mit der Resistenz bewahrt haben. Diese Hybriden haben vom Standpunkt des Züchters oder des Weinproduzenten den Vorteil, daß sie sich durch eine besondere Resistenz gegen Schädlinge und gegen Kälte auszeichnen. Andererseits wird von verschiedenen Seiten den Hybriden-

weinen eine besondere Toxizität zugeschrieben. Pages wies darauf hin, daß die Giftigkeit eines Weines von drei Faktoren abhängt: Von der Alkoholkonzentration, von den zugesetzten Stoffen und von der Qualität. Dabei sei die Art der Weinherstellung für die Schädlichkeit des Weins von wesentlicher Bedeutung. Zu denken wäre dabei an nicht zulässige, aber dennoch verbreitete Verfahren, wie z.B. die Verwendung von Stoffen, die die Bildung von Weinstein verhindern, die Anwendung der sog. Blauschönung durch Ferrocyanalkali, die Anwendung von Antibiotica usw. Pages wies ferner darauf hin, daß im Gegensatz zu Weinen aus alten Sorten in bestimmten Hybridenweinen der Gehalt an Methylalkohol und höheren Alkoholen größer sei.

Leobardy sagte, daß alle Hybridenweine, um deren Untersuchung gebeten wurde, mit einer einzigen Ausnahme das "Syndrom der reizbaren Leber" ausgelöst hätten. Demgegenüber hätten sich die Weine alter Rebsorten unabhängig von ihrer geographischen Herkunft als indifferent und kaum aktiv erwiesen.

Neuerdings haben sich Breider, Reuther und Wolf sehr eingehend mit dem Qualitätsproblem bei Hybridenweinen befaßt. Diese Autoren benutzten für ihre Tierversuche Hühner wegen der leichten Haltung, dem geringen Geschmacksempfinden der Tiere, dem relativ hohen Flüssigkeitsbedürfnis, dem schnellen Stoffumsatz und wegen der leichten Ansprechbarkeit auf stoffwechselstörende Agentien. Die von den Autoren angegebene Gesamtzahl von 60 Hühnern, die Breider als groß genug erschien, ist dennoch zu klein, da diese Gesamtzahl in Versuchsgruppen zu maximal vier Tieren aufgeteilt wurde. Deswegen muß schon jetzt vor Besprechung der einzelnen Versuche darauf hingewiesen werden, daß eine statistische Absicherung der Ergebnisse nicht möglich ist, es sei denn, daß zwischen Versuch und Kontrolle auch bei den kleinen Kollektiven ganz extreme Werte zustande kommen.

Die Hühner wurden behandelt mit roten und weißen Edelweinen und mit roten und weißen Hybridenweinen in verschiedenen Mischungsverhältnissen mit Wasser. Verwertet wurden im einzelnen das makroskopische Aussehen der Leber bei der Sektion, die Eiquantität bei behandelten und unbehandelten Tieren, die hämatologischen Befunde, die elektrophoretischen Veränderungen des Serumeiweißbildes sowie die histo-pathologischen Veränderungen der Leber.

Die Versuche wurden zum Teil recht lange durchgeführt (8 bis 9 Monate). Es ist allerdings zu sagen, daß die Verabreichung der Testflüssigkeiten nicht in definierten Volumina erfolgte, da die Tiere die Testlösungen frei und un-

gezwungen zu sich nehmen konnten. Gegebenenfalls ist hierin eine weitere recht große Fehlerquelle zu sehen.

Die Untersuchung einer Veränderung der Eiqualität ergab, daß der in Prozent angegebene Dotterindex und Eiklarindex zwischen den mit Wasser und mit weißem und rotem Edelwein behandelten Tieren gleich war, während diese Indices unter der Behandlung mit weißem Hybridenwein und noch mehr bei Behandlung mit rotem Hybridenwein wesentlich zunahmen.

Bei der Sektion hat sich nach Angabe der Autoren gezeigt, daß im Gegensatz zur Verwendung von Edelwein die mit Hybridenwein behandelten Tiere siebenmal eine Lebervergrößerung und zehnmal eine Leberverkleinerung zeigten. Diese Zahlenangaben sind u. E. nicht sehr beweisend, da Versuchskollektive mit ganz verschiedener Versuchsanordnung zusammengefaßt worden sind und andererseits auch die Häufigkeit der recht unterschiedlichen Befunde (Vergrößerung und Verkleinerung) nicht sehr groß ist. Man ist deswegen versucht, besonders an die individuelle Variabilität der Reaktionsbereitschaft der Tiere zu denken. Breider und Mitarb. sagen selbst, daß der Flüssigkeitsbedarf bei den einzelnen Tieren recht unterschiedlich war.

Die hämatologische Untersuchung der genannten Autoren ergab in der Mehrzahl der Fälle keine Vergrößerung der Erythrocyten. Auch hier spielt aber die individuelle Variabilität eine sehr große Rolle. Deswegen haben die Autoren ihre Tiere auch nach Reaktionstypen eingeteilt. Auffallend ist dabei nur, daß in der Übersicht über diese Untersuchungen bei der Tierzahl n zwei verschiedene Hühnerrassen (Leghorn und Italiener) zusammengefaßt wurden.

Aus ihren Versuchen mit der Elektrophorese zur Erfassung der Serumeiweißbilder schließen die Autoren, daß Hybridenweine zu einer wesentlichen Veränderung des normalen Bildes führen. Eindeutig scheinen die für einzelne Tiere wiedergegebenen Elektrophoresen zu sein. Andererseits ist die zusammenfassende Wiedergabe so, daß daraus nicht zu ersehen ist, wie sich die einzelnen Kollektive als solche voneinander unterscheiden. Eine statistische Auswertung der Befunde erfolgte nicht und dürfte u. E. bei der geringen Größe der Kollektive und der großen Streuung der Werte kaum sinnvoll gewesen sein. Daraus resultiert aber zwangsläufig die Frage nach dem Aussagewert der beschriebenen Versuche.

Auch histologisch gaben die Autoren pathologische Veränderungen bei den mit Hybridenwein behandelten Tieren an. Es ist verständlich, daß histologisch erfaßte Veränderungen, die nur schwer eine genaue Aussage zulassen, bei solchen Versuchen nur dann eindeutig beweisend sein können, wenn sich

bei allen Tieren eines Versuchskollektivs gegenüber den Kontrollreihen wesentliche pathologische Veränderungen regelmäßig feststellen lassen.

Die Untersuchungen von Breider und Mitarb. sind mit einem großen Arbeitsaufwand und mit sehr viel Fleiß durchgeführt worden. Kritisch muß man allerdings verschiedene Einwände machen, wobei natürlich nicht gesagt werden kann, ob die Annahme einer Schädlichkeit von Hybridenwein nicht doch zu Recht besteht.

Unsere Einwände sind folgende:

1. Jede Versuchsgruppe besteht nur aus 2 bis 4 Tieren. Bei der Auswertung der verschiedenen Untersuchungsmethoden wurden mehrere Gruppen zusammengefaßt.
2. Bei der Beurteilung der Häufigkeit von Tumoren und von Volumen- und Gewichtsveränderungen der Leber und Milz gibt es keine Bezugsgröße auf die normale Häufigkeit und deren Streuung. Wenn die ermittelten Unterschiede der Lebergewichte als beweisend angesehen werden, dann ist es immerhin auffallend, daß die Häufigkeit des Auftretens von Ascites bei Versuch und Kontrolle gleich groß ist.
3. Die Tiere nahmen offensichtlich verschiedene Weinmengen zu sich, was nicht berücksichtigt wurde. Eine Sondenfütterung mit genauer Dosierung erfolgte nicht.
4. Bei der Wiedergabe der Verteilungskurven der Erythrocytengröße sind die Kurven der mit normalem Wein gefütterten Tiere nicht angegeben. Mit Sylvaner wurde ein Tier mit dem schwersten Veränderungstyp der Erythrocyten gefunden, nicht aber bei der Verwendung von weißem Hybridenwein. Auch hier wurden verschiedene Versuchsgruppen mit verschiedenen Tierrassen zusammengefaßt. Normalwerte mit Streuung liegen nicht vor.
5. Bei der Untersuchung der Leberfunktion fehlt bei der Wiedergabe der Ergebnisse die Beziehung zur Versuchszeit. Ein Vergleich mit der Kontrolle ist deswegen nicht möglich, zumal pathologische Veränderungen trotz der langen Versuchsdauer bei elf von dreiunddreißig Tieren wieder auf die Norm zurückgingen.
6. Die histologisch erfaßten Veränderungen müßten in Parallele gesetzt werden zu quantitativen und daher statistisch auswertbaren biochemischen Resultaten.

Eine Kritik an den Versuchen von Breider und Mitarb. ist auch schon im einschlägigen Schrifttum vorhanden. So weist Zimmermann darauf hin, daß die Frage einer gesundheitsschädigenden Wirkung von Hybridenweinen

besonders deswegen von großem Interesse ist, weil in unseren Nachbarländern bereits Hunderttausende von Hektar mit Hybriden bepflanzt sind. Da man Hybridenweine und deren Verschnitte organoleptisch nicht als solche erkennen kann und die möglichen chemischen Untersuchungen (Drawert, Bayer) nicht immer durchgeführt werden, ist zur Zeit schwer zu sagen, welche Mengen von diesen Hybridenweinen unsere Grenzen überschreiten und bereits überschritten haben. Zimmermann führt zur Kritik der Untersuchungen von Breider und Mitarb. an, daß die Versuchsgruppen zu klein waren und daß deswegen die bei einzelnen Tieren beobachteten Veränderungen natürlich nicht statistisch signifikant sind. Dazu käme noch, daß zwei verschiedene Rassen für die Versuche verwendet worden sind und daß auch aus diesem Grund sich erhebliche Unterschiede in der Aufnahme des täglichen Weinquantums ergaben. Er errechnete die extremen Gesamtdosen mit einem Unterschied von über 50 Prozent. Insgesamt benutzten Breider und Mitarb. 60 Hühner von zwei verschiedenen Rassen, die auf sechzehn verschiedene Versuchsreihen verteilt wurden. Die verabreichten Weine wurden mit 'Sortengemisch' bezeichnet, wodurch die Aussagekraft der Untersuchungen zusätzlich leidet. Ferner weist Zimmermann darauf hin, daß die mit Hybridenwein gefütterten Tiere ein Drittel mehr Flüssigkeit und damit ein Drittel mehr Alkohol aufgenommen haben als die mit Edelwein gefütterten Tiere. Zimmermann bezweifelt keineswegs die von Breider angegebenen Beobachtungen, wohl aber deren Beweiskraft.

Ähnlich werden die elektrophoretischen Serumbilder beurteilt. Man findet bei ein und derselben Versuchsgruppe Eiweiß-Spektren mit einem außerordentlich hohen und einem sehr niedrigen Gammaglobulingehalt. Schon dieser Befund allein weist auf die große Streuung der Resultate hin. Eine statistische Auswertung wäre daher unerläßlich gewesen. Zimmermann schreibt weiter, daß Gallepigmentablagerungen mit anschließender maligner Entartung des umgebenden Gewebes nur bei Hybridenweinhühnern und zwar nur bei 5 von 36 gefunden worden seien. Andererseits schreiben Breider und Mitarb., daß von den acht Kontrolltieren fünf Leberveränderungen bis zu Cirrhose und schwerer Leberatrophie zeigten. Damit ist die Deutung der histologischen Befunde im Sinne einer Leberschädigung durch Stoffe, die nur im Hybridenwein vorkommen, hinfällig.

Zimmermann sagt allerdings nach dieser kritischen Beurteilung der Breider'schen Versuche, daß sich auf dem Zuchtwege die Resistenz und der unerwünschte Geschmack trennen lassen, so daß bei den neuesten pilzresistenten Züchtungen der Verdacht einer Gesundheitsschädigung unbegründet sei.

So berechtigt u. E. die kritischen Einwände von Zimmermann gegen die Breider'schen Deutungen seiner Versuche sein mögen, so sehr möchten wir von einem umgekehrten Fehlschluß Abstand nehmen. Man darf billigerweise Breider und Mitarb. die Richtigkeit und Darstellung der von ihnen mitgeteilten Befunde nicht absprechen. Die kritischen Einwände beziehen sich also ausschließlich auf die Deutung bzw. darauf, daß die Experimente von vornherein nicht auf eine solche Basis gestellt worden sind, daß eine gültige Aussage möglich ist. Andererseits wäre es aber ebenso falsch, aus der Verneinung eines Aussagewertes der Breider'schen Versuche auf eine Unschädlichkeit der Hybridenweine zu schließen. Die Folgerung daraus ist die, daß zur Abklärung der Frage einer möglichen Gesundheitsschädigung durch Hybridenweine neue Untersuchungen unter einwandfreien wissenschaftlichen Gesichtspunkten angesetzt werden müssen. Deswegen wurde im nachfolgenden experimentellen Teil die Frage in einem streng begrenzten methodischen Rahmen neu aufgegriffen.

3. DIE METHODE ZUR BESTIMMUNG VON NEKROSERATEN DER LEBER

Die Methode basiert auf der Beobachtung, daß man mit Tetrachlorkohlenstoff, Allylalkohol u. a. in kurzer Zeit Lebernekrosen erzeugen kann und daß das Ausmaß der Schädigung durch bestimmte Substanzen beeinflussbar ist (Beazell, Joy, Eger). Nach den Angaben von Eger ist dabei folgendes zu berücksichtigen:

1. Die Auswahl des Tiermaterials
 - a) Ratten gleichen Stammes,
 - b) einheitliches Gewicht von 150 g und
 - c) gleiche Gewichtsverteilung innerhalb der Gruppen.

2. Versuchsdurchführung

Die Ratten bekommen drei Tage vor dem Versuch Standardkost der Firma Latz, Euskirchen. Am Nachmittag vor dem Versuch wird nur noch ein Preßling des Futters pro Tier verabfolgt. Am Versuchstag wird die Testsubstanz zuerst appliziert. Eine Stunde später erfolgt die Vergiftung mit Allylalkohol (0,2 ml 3%ige Allylalkohollösung MERCK pro 100 g Körpergewicht). Beides wird durch Schlundsonde in leichter Äthernarkose gegeben. Die Tiere erhalten bis zum Versuchsende kein Futter. Es wird nur Wasser ad libidum gegeben. Die Versuchsdauer beträgt 32 Stunden.

3. Die Auswertung

Als Ausdruck der durch die Vergiftung entstehenden Leberschädigung entwickeln sich Nekrosen, die auf der Leberoberfläche durch ihre Ausbreitung planimetrisch quantitativ erfaßbar sind. Die Schädigungsbezirke treten in Form von massiven weißlichen, weißlich-grünen, haemorrhagischen, landkartenartigen Koagulationsnekrosen oder als rötliche, teils schmutziggelbe Areale auf.

Nach der Aufteilung der Leber werden die einzelnen Lobi durch eine Lupe von 2 1/2-facher Vergrößerung, die mit einem Raster 8 x 9 mm versehen ist, betrachtet. Die Schädigungsbezirke werden nach Eger frei durch den Betrachter in ein feststehendes Lappenschema, also ohne Berücksichtigung des einzelnen Leberlappens, an dem sie sich manifestiert haben, übertragen. Das Schema stellt eine Norm dar, die der durchschnittlichen Form und Größe der Leberlappen entspricht. Ebenso wie die Lupe wird es durch ein Raster unterteilt. Bei Nekrosen an der Ober- und Unterseite wird nach der Eger'schen Anordnung die Fläche mit der größeren Schädigung eingetragen.

4. Fehler

Unter den möglichen Fehlerquellen wird erstens die nicht immer klare Abgrenzung der Schädigungsfelder angegeben, zweitens, daß punktförmige Nekrosen zu kreisrunden Arealen ausgezeichnet werden und daß drittens die Übertragung frei durch den Betrachter erfolgt.

Zu den Fehlerquellen ist u. E. noch folgendes zu sagen:

Die Eintragung der Nekrosen in ein feststehendes Schema ist im Hinblick auf die Lappengröße noch gerechtfertigt, vom Standpunkt der Leberformen ist sie jedoch als zu ungenau anzusehen. Nur eine kleine Anzahl von Leberlappen hat annähernd die gleichen Umrisse. Auf diese Weise kommt es bei Nekrosen, die den Lappenrand erreichen, zu Ungenauigkeiten.

Es sei in diesem Zusammenhang auch auf den Fehler hingewiesen, der durch die Projektion der Konvexität oder Konkavität der Leberoberfläche in die Papierebene entsteht. Die stärkste Zusammendrängung der Leberfläche kommt dabei an ihrer Peripherie zustande, da hier meist die stärkste Krümmung besteht. Die Ungenauigkeiten, die sich aus der Übertragung der Nekrosen in eine feststehende Lappenform und durch die Projektion ergeben, müssen sich also am Lappenrand summieren. Weiterhin ist zu sagen, daß dadurch, daß immer nur die Seite mit dem stärksten Befall eingezeichnet und ausgewertet wird, kein eindeutiges Bild von dem wirklichen Ausmaß der Schädigung entsteht. Es handelt sich also nur um einen Vergleich der vorkommenden Maxima. Ob das berechtigt ist, bleibt zumindest fragwürdig. - Aus

diesem Grunde wurden verschiedene Möglichkeiten der Auswertung bei den nachfolgend beschriebenen Versuchen berücksichtigt.

4. DER EINFLUSS VON ÄTHANOL UND ALKOHOLHALTIGEN GETRÄNKEN AUF DIE LEBER ^{†)}

Auch dem Laien ist bekannt, daß der Arzt bei bestehenden oder abgeklungenen Erkrankungen der Leber alkoholhaltige Getränke verbietet. Besonders befürchtet man bei übermäßigem Alkoholgenuß schlechthin die Entstehung einer Lebercirrhose. Eine Beziehung zwischen chronischem Alkoholismus und Lebercirrhose ist schon seit sehr langer Zeit bekannt. Simmonds beobachtete 1912, daß von den Patienten mit Lebercirrhose 60% Alkoholiker waren. Ganz ähnlich sind die von Ewald sowie Rock, Wohlers und Kliewe angegebenen Beobachtungen. Naunyn berichtete sogar, daß sich unter 170 Cirrhosefällen 108 Trinker befanden. Die Zahl der Beobachtungen mit gleichen oder ähnlichen Ergebnissen läßt sich noch beliebig vermehren.

Aus diesen Erhebungen ist zu entnehmen, daß chronischer Alkoholabusus zweifellos zu einer Lebercirrhose führen kann, aber nicht muß, da ja bei einem Teil der untersuchten Cirrhosefälle in der Anamnese ein solcher Alkoholabusus nicht vorlag. Wenn man das statistische Problem umgekehrt betrachtet, kann man auch sagen, daß nach der Erfahrung von Beckmann selbst schwere Trinker gelegentlich eine normale Leber haben (Sektionsbefunde). Auf derselben Linie liegen die Befunde von Saglam, Tormad (zit. Lubarsch), Boles und Mitarb., Voegtlin u.a.

Betrachtet man diese in der Literatur beschriebenen Befunde, kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß möglicherweise wegen der Heterogenität der Anschauungen vielleicht auch Deutungsfehler vorliegen.

Man ging deswegen bald dazu über, sich mit den einzelnen Stoffen zu beschäftigen die in alkoholischen Getränken enthalten sind und zu einer Lebercirrhose führen können. Natürlich denkt man dabei vornehmlich an Äthylalkohol. Bei Genuß von Äthanol wird vornehmlich die Leber belastet. Nach Resorption im Magen-Darmtrakt kommt es bis zur Erreichung des Diffusionsgleichgewichts zu einer Verteilung in der gesamten wässrigen Phase des Organismus (Moeller). Die gleichzeitig einsetzende Eliminierung des Alkohols ist be-

^{†)} Die Angaben sind einer Arbeit von Gillissen, G., Kling, G. entnommen.

herrscht vom oxydativen Abbau und der Ausscheidung des unveränderten Alkohols durch die Nieren, die Lungen und die Haut. Der oxydative Abbau erfolgt über Acetaldehyd zu Essigsäure fast ausschließlich in der Leber. Der weitere Abbau der Essigsäure kann dagegen auch in anderen Geweben stattfinden.

Betrachtet man vornehmlich den Äthylalkohol als auslösendes Agens der Cirrhose, dann ist verständlich, daß man versuchte, eine Beziehung zu finden zwischen der Cirrhosehäufigkeit und der Alkoholkonzentration der verschiedenen Getränke. Verwiesen sei beispielsweise auf die Untersuchungen von Ueber in Hamburg, der im Hinblick auf die Landbevölkerung in Schleswig-Holstein feststellte, daß bei Schnapstrinkern (mehr als ein Liter pro Tag) relativ häufig eine Cirrhose auftrat. Auch Treppichs sowie Brugsch meinen, daß bei Schnapstrinkern häufiger eine Cirrhose zu beobachten sei als bei dem Personenkreis, der vornehmlich Wein oder Bier zu sich nahm. Aber auch diese Mitteilungen blieben nicht unwidersprochen (A. H. Müller). Diese statistischen Ergebnisse brachten also kein absolut eindeutiges Resultat. Die Frage der lebertoxischen Wirkung von Äthanol blieb auch durch in der Folge angestellte Tierversuche noch ziemlich unklar, da es nicht gelang, beim Tier durch Äthanol regelmäßig Cirrhosen zu erzeugen. Auch waren die im Einzelfall beobachteten Cirrhosen histologisch von den menschlichen Lebercirrhosen recht verschieden. Auch hier zeigte sich die oft gemachte Beobachtung, daß auch im Tierversuch manche Erkrankungen, wie z. B. cirrhotische Leberveränderungen, spontan vorkommen. Deswegen sind die Versuche von Moon, Rössle und Eppinger besonders zu unterstreichen, deren Tierversuche zeigten, daß die Kombination einer Alkoholintoxikation in Verbindung mit bakteriellen und chemischen Giften zu einer ähnlichen Cirrhose führt wie beim Menschen (siehe auch v. Bergmann und Beckmann).

Diese sehr wesentlichen Befunde führten zu einer näheren Untersuchung der Hilfsursachen. Zu nennen ist die enterale Hypothese, wonach die Krankheitsentstehung über eine Aufnahme giftiger Substanzen über den Verdauungstrakt in Verbindung mit Äthanol in vielfachen Variationen diskutiert wurde. Diese Vorstellung lag insofern nahe, als man bei Lebercirrhose häufig eine Erkrankung der Magen-Darmschleimhaut vorfindet (Ribbert, Becher, v. De Raadt u. a.).

Dazu kommen aber noch neuere Gesichtspunkte, die im Zusammenhang stehen mit Erkenntnissen der sog. Fettleber, die bei chronischem Alkoholismus noch häufiger ist als die Cirrhose (Fahr, Quensel u. a.).

Man kann die Fettleber als ein Vorstadium der Cirrhose auffassen (v. Bergmann, Best, Hinsworth und Glynn). Das Tierexperiment zeigte, daß lipotrope Substanzen durch Gaben von Zucker oder Alkohol verdrängt werden (Best, Bartroff, Lucas, Ridout). Durch Gaben von Cholin oder Methionin bleibt diese Schädigung aus (Salk, Franklin, Stegmann, Poppo). So ist es verständlich, daß bei mangelnder Ernährung Fettleber und Cirrhose auch ohne Alkoholismus zustande kommen können, wobei auch ein Vitaminmangel eine Rolle spielen soll. Die Ursache der Entstehung einer Fettleber und Cirrhose sah Beckmann deswegen in einem Eiweißmangel und in der gleichzeitig durch Alkohol hervorgerufenen Resorptionsstörung infolge einer chronischen Entzündung der Magen-Darmschleimhaut.

K. Lang erklärt die Fetteinwanderung in das Lebergewebe bei Mangel an lipotropen Substanzen folgendermaßen: In der Leber findet in großem Umfang die Biosynthese von Fettsäuren statt. Diese werden normalerweise durch Lecithin, ein besonders in der Leber gebildetes, Cholin enthaltendes Phosphatid, abtransportiert. Cholinmangel führt deswegen zu einer Störung des Abtransportes und zu einer Einlagerung der Fettsäuren als Neutralfett. Bedeutungsvoll ist ferner noch die in hochwertigem Nahrungsprotein vorhandene Aminosäure Methionin, da der Organismus Cholin durch Biosynthese nur in ihrer Gegenwart bilden kann.

Ob Äthanol die Leberzellen des Menschen auf direktem Wege schädigen kann, ist letztlich noch nicht sicher geklärt, da die diesbezüglichen Untersuchungen zum Teil sich widersprechende Resultate ergaben (Zieve und Hill, Lepehne).

Praktisch ergibt sich aus den Untersuchungen, daß chronischer Alkoholismus zweifellos zu einem Leberschaden führen kann, eine Tatsache, deren Bedeutung dann besonders groß ist, wenn die Leber schon durch andere Noxen geschädigt worden ist oder geschädigt wird.

Bei den unten zu besprechenden Versuchen wurde deswegen ganz besonders die Frage der Bedeutung von Äthanol mit herangezogen, zumal Eger eine deutliche Schädigung der Leber durch einmalige Äthanolgaben mit der auch hier verwandten Untersuchungsmethode beschrieben hat.

5. MATERIAL UND METHODEN

a) Material

Als Versuchstiere dienten männliche Albinoratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 150 g. (Die Variation der mittleren Versuchsgewichte ist bei den einzelnen Versuchsgruppen angegeben.)

Als Testsubstanzen wurden verwendet:

1. Äthanol, unvergällt, in einer Konzentration von 12,79 Vol.%. Die Verdünnung erfolgte mit Leitungswasser.
2. "Edelwein" Siebeldinger Mönchspfad Neuzucht.
3. Hybridenwein FS₄.
Es handelte sich um Wein einer F. S.₄-Hybride mit ganz geringem Foxgeschmack.

Die Analyse der Weine, die beide aus der Kellerei des Forschungsinstitutes für Rebzucht Geilweilerhof stammten, ergab folgendes Bild:

Wein	Alkohol (ADH)	Invertzucker	ges. SO ₂	fr. SO ₂
Edelwein	9,2 g% (11,65 Vol.%)	1,7 g/l	164 mg/l	50 mg/l
Hybridenwein	10,1 g% (12,79 Vol.%)	2,6 g/l	132 mg/l	49 mg/l

Der Edelwein wurde auf Grund dieser Analysenwerte durch Zusatz von 1,14 ml reinem unvergälltem Äthylalkohol und 90 mg Glucose pro 100 ml Wein dem Hybridenwein in der Konzentration dieser Stoffe angeglichen.

Die Lebernekrosen wurden durch Gaben von Allylalkohol gesetzt. - Da die in der Originalmethode von Eger angegebene Dosierung von 0,2 ml 3%-igem Allylalkohol pro 100 g Körpergewicht in einem Vorversuch nur geringe und unzuverlässige Effekte zeigte, mußte sie für unsere Verhältnisse neu bestimmt werden.

So wurde zuerst auf Grund der Ergebnisse von Vorversuchen die Allylalkoholmenge auf 0,4 ml pro 100 g Tiergewicht heraufgesetzt. Da der erzielte Effekt noch nicht ganz befriedigte, wurde die Allylalkoholkonzentration zwischen zwei und fünf Volumenprozent variiert. Eine Verdünnung mit Wasser auf 3,5 Vol.% ergab dabei optimale Werte zwischen Schädigungsfreiheit (Fehlen von makroskopisch sichtbaren Nekrosen) und Exitus.

Nach den Vorversuchen wurde dann die für die Versuche günstigste Vergiftungsdosis von 0,4 ml 3,5 vol.-%igem Allylalkohol pro 100 g Körper-

gewichtet verwendet. Der Allylalkohol wurde frisch von WERCK bezogen und die Verdünnung zu jedem Versuch neu angesetzt, da nach den Angaben von Eger länger gelagerter Allylalkohol weniger toxisch wirkt als frischer.

b) Versuchsanordnung

Von den angeführten Testsubstanzen (wenn oder Äthanol) wurden den Tieren der entsprechenden Gruppen jeweils einmalig 2,1 ml durch Schlundsonde verabreicht. Eine Stunde später erfolgte auf gleiche Weise die Vergiftung mit Allylalkohol in der oben angegebenen Dosierung. Die Applikation der Substanzen wurde ohne Narkose vorgenommen. Nach der Vergiftung erhielten die Tiere zehn Stunden lang weder Wasser noch Futter. Dann wurden - um die Versuchsbedingungen normalen Verhältnissen anzupassen - anschließende Gerste und Wasser gefüttert.

Die Versuchsdauer wurde in Vorversuchen neu ermittelt. Gegenüber der in der Methode von Eger vorgeschlagenen Dauer von 32 Stunden ergab hier eine Zeitspanne von 48 Stunden, gerechnet vom Zeitpunkt der Vergiftung an, die deutlichsten Schädigungsfelder.

Die Empfindlichkeit der Methode gegenüber verschiedenen Einflüssen ist sehr groß. Eger selbst gibt Unterschiede bis zu 100% bei Ratten verschiedener Stämme an. Nach unseren Erfahrungen (s. a.) spielt das Gewicht und die Vorbereitung der Versuchstiere eine recht große Rolle.

Aus dem ersten Hauptversuch ging hervor, daß die statistische Auswertung der Nekroserate um so günstiger ist, je enger die Tiergewichte innerhalb der einzelnen Kollektive beieinanderliegen. Bewegt sich das Gewicht der Tiere zwischen 140 und 160 g, dann ist das statistische Ergebnis schlechter, als wenn sich die Gewichte zwischen 145 und 155 g bewegen. Wir wählten deshalb bei den weiteren Versuchen diese geringen Gewichts Grenzen.

Es zeigte sich ferner, daß die Art der Zusammensetzung des Futters, mit dem die Tiere an den Tagen vor dem Versuchsbeginn gefüttert worden sind, einen Einfluß zu haben scheint. Während bei der ersten Hauptreihe die Tiere kein spezieller Futter erhalten haben, wurde den Tieren bei der zweiten Versuchsreihe drei Tage vor Versuchsbeginn "Almonin", ein für Ratten hochwertiges Spezialfutter, gegeben. Vom Abend vor dem Versuch an erhielten die Ratten dann bis zum Versuchsbeginn am nächsten Morgen Gerste. Zu diesem Zeitpunkt fand die endgültige gewichtsmäßige Auswahl der Versuchstiere statt.

c) Bestimmung der Nekroseraten

Die Lebern werden sofort nach der Decapitation und Entblutung der Ratten in ihre einzelnen Lappen aufgeteilt und auf eine Glasplatte gelegt, die sich in einem Rahmen mit nach oben überstehenden Wänden befindet. Dabei werden zuerst die anatomisch nach ventral zeigenden Lappenflächen (Konvexität) nach oben sichtbar aufgelegt. Anschließend wird auf die Rahmenkanten eine Glasplatte gebracht. Auf diese zeichnet man nun die Lappenumrisse und Nekroseflächen nach dem wenig tiefer liegenden Original, wobei darauf zu achten ist, daß das Auge des Beobachters immer senkrecht über den auszuzeichnenden Begrenzungen steht. Das kann beispielsweise erreicht werden durch Aufsetzen eines rechten Winkels auf die Projektionsebene. Anschließend werden die Rückseiten (Konkavitäten) auf die gleiche Weise erfasst.

Die nun ermittelten Projektionen der Leberoberfläche werden zur planimetrischen Auswertung mit Hilfe von transparentem Papier abgezeichnet. Planimetriert werden die Gesamtlächen und Nekroseflächen der einzelnen Lappen (zur Erklärung siehe Abbildung 1).

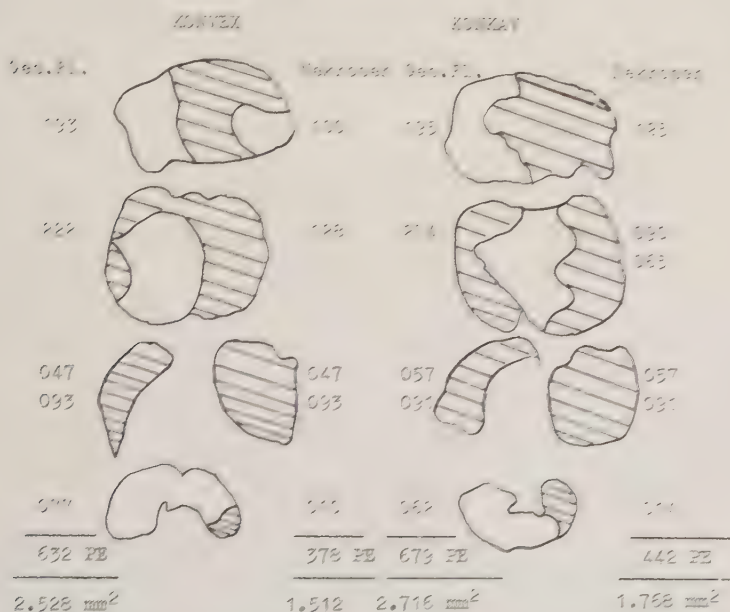


Abb. 1: Schematische Aufzeichnung der Nekroseflächen zur Erläuterung der Methode.

d) Elektrophorese

Um etwaige Veränderungen des Serumeiweißbildes zu erfassen, wurde am Versuchsende für jedes Tier eine Papierelektrophorese angefertigt.

Da die Seren bei sofortiger Zentrifugierung sehr oft hämolytisch werden, wurde das Blut nach der Abnahme zwei Stunden im Spitzröhrchen stehen gelassen und erst dann zentrifugiert. Als Apparatur wurde für die Elektrophorese ein "Elphor-Drucktastergerät" mit einer "Mult-Elphor"- und zwei Standardkammern benutzt. Auf die Filterpapierstreifen (Schleicher und Schüll Nr.2043 a) wurden 0,07 ccm Serum aufgetragen. Die Auftrennung erfolgte mit einem Veronalnatrium-Natriumacetatpuffer bei pH 8,6 und einer Spannung von 110 Volt. Die Laufzeit betrug 15 Stunden.

Die Auswertung erfolgte prinzipiell nach dem von Grassmann, Hannig und Knedel angegebenen Verfahren. Nach zehnminütiger Färbung mit Amidoschwarz 10 B, anschließender Entfärbung mit Methanol und Eisessig in einem Mischungsverhältnis 9:1, Trocknung und Transparierung der Streifen wird im Extinktionsschreiber von ZEISS die Elektrophoresekurve auf Millimeterpapier geschrieben. Anschließend erfolgt die Auszeichnung zu Gauß'schen Kurven und die Planimetrierung der durch diese und die Basislinie gebildeten Fläche.

6. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Vorversuche zur Ermittlung der geeigneten Allylalkoholdosis

Zunächst wurden zur groben Orientierung über die geeignete Allylalkoholdosis einzelne Tiere mit steigenden Allylalkoholdosen von 2 bis 5 Vol. % behandelt. Die Ergebnisse sind unter Tab.1 wiedergegeben.

Bei den in Tab.1 wiedergegebenen Versuchen wurde die Nekroserate nicht genau bestimmt. Die Versuche dienten lediglich der Gewinnung einer allgemeinen Erfahrung mit der Eger'schen Methode.

Aus Tab.1 ist zu entnehmen, daß bei Allylalkoholkonzentrationen ab 4% und einem Volumen von 0,4 ml pro 100 g Tiergewicht damit gerechnet werden muß, daß die Tiere während des Versuchs an der Schädigung zum Teil eingehen. Es schien danach ratsam, bei demselben Volumen eine etwas kleinere Allylalkoholkonzentration zu wählen.

T a b . 1

Orientierende Versuche zur Ermittlung der günstigsten Allylalkoholdosis und Versuchsdauer

Allylalkoholkonzentr. in Vol. %	ml pro 100 g Tiergewicht	Tiergewicht in g	Versuchsdauer in Stunden	Exitus nach Stunden	Nekrosen	Nebenbefunde
2	0,4	142	38	-	Ø	
3	"	140	38	-	+	Ikterus
3	"	153	38	-	Ø	
4	"	140	38	24	-	
4	"	150	38	-	+	Ikterus
5	"	147	38	12	-	
5	"	157	38	12	-	

2	"	145	72	-	Ø	
3	"	140	72	-	++	
3	"	144	72	-	+	Ascites
4	"	141	72	-	Ø	Ikterus
4	"	145	72	-	++	Ascites
5	"	156	72	-	++	Ikterus
5	"	145	72	24	-	

Bei dem in Tab.2 beschriebenen Versuch wurden 10 Tiere mit einer 3,5 vol. %igen wässrigen Lösung von Allylalkohol und 0,4 ml pro 100 g Körpergewicht behandelt. Die Versuchsdauer betrug 48 Stunden.

Ferner wurde das Serumeiweißbild von 9 normalen, nicht behandelten Ratten untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab.3 angegeben.

Aus Tab.2 ist zu entnehmen, daß ein Tier während der Versuchsdauer eingegangen ist. Die übrigen Tiere zeigten mit zwei Ausnahmen deutliche Nekroseflächen. Auffallend ist, daß bei zwei Tieren keine makroskopisch sichtbaren Nekrosen vorhanden waren. Es ist bekannt, daß ein solcher Ausnahmefund gelegentlich erhoben wird. Dies weist darauf hin, daß es gerade bei dieser Methode sehr wichtig ist, mit genügend großen Kollektiven zu arbeiten. Berücksichtigt man die große Streuung, dann ist die Differenz der mittleren Nekroseflächen pro Tier zwischen Vorder- und Rückseite nicht sehr wesentlich.

Aus Tab.3 ist zu entnehmen, daß die Werte für die einzelnen Eiweißfraktionen zum Teil etwas schwanken. Alle hier ermittelten Werte liegen nicht ganz in den von Deutsch angegebenen Grenzen. Allerdings erschienen auch Antweiler z.B. die von Deutsch angegebenen Werte für die Gamma-globuline bei Ratten sehr niedrig. Natürlich wurde für die statistische Berechnung der unten zu besprechenden Hauptversuche der selbst ermittelte Normalwert herangezogen.

Tab.2 Versuch zur Kontrolle der ermittelten Allylalkoholdosis u. Versuchsdauer

Tier Nr.	Gew. in g	Exitus n. Std.	Nekrosefläche in mm ²			
			Vorderseite	Rückseite	Summe	
1	140	-	880	900	1780	M = 1.011 mm ² σ = 676
2	154	-	324	552	876	
3	140	12	-	-	-	
4	142	-	552	488	1040	
5	160	-	Ø	388	388	
6	155	-	1008	912	1920	
7	156	-	232	156	388	
8	150	-	372	316	688	

Tab.3 Elektrophoresewerte von Seren unbehandelter Ratten

n	Alb.	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.
1	44,1	12,9	10,6	18,1	14,3
2	36,2	13,1	8,6	22,8	19,3
3	41,5	13,4	11,4	21,6	12,1
4	38,5	13,4	11,8	21,5	14,8
5	43,1	13,8	9,9	18,2	15,0
6	46,6	13,6	8,3	16,7	14,8
7	44,5	13,1	8,9	19,5	14,0
8	44,0	14,0	7,0	21,0	14,0
9	46,0	13,6	8,1	18,4	13,9
Summe	384,5	120,9	84,6	177,8	133,2
$\bar{x}$	42,7	13,4	9,4	19,7	14,8
$\sigma \pm$	3,4	0,5	1,6	2,1	1,9

Normalwerte nach DEUTSCH

Alb.	α -Glob.	β + Fibrin	γ
59,1	15,4	19,4	4,8
$\pm 1,0$	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,2$

Erster Hauptversuch

Zu diesem Hauptversuch wurden vier Kollektive angesetzt. Das mittlere Tiergewicht betrug 150 g mit den extremen Grenzen von 140 und 160 g. Die einzelnen Kollektive erhielten als einmalige Dosis 0,6 ml 3,5 vol.-%igen Allylalkohol in wässriger Lösung. Die Allylalkoholkontrollen wurden mit einer einmaligen Dosis Leitungswasser behandelt. Die zweite Gruppe erhielt Äthanol, die dritte Gruppe Edelwein und die vierte Hybridenwein. Alle Kollektive wurden in zwei zeitlich nacheinander angesetzte Gruppen unterteilt.

Die Nekroseraten wurden nach vier verschiedenen Möglichkeiten berechnet:

1. Bestimmung der Nekroseflächen in Prozent der Gesamtoberfläche der Leber,
2. Bestimmung der Nekrosefläche auf der Konvexität in Prozent der konvexen Lappenseite,
3. Bestimmung der Nekrosefläche der ganzen Leberoberfläche in mm^2 ,
4. Bestimmung der Nekrosefläche der konvexen Seite der Leberlappen in mm^2 .

In Tab.4 ist die Zahl der für den ersten und zweiten Hauptversuch verwandten Tiere sowie die Zahl der zur Auswertung gelangten Tiere wiedergegeben.

In Tab.5 bis 9 sind die Werte für die einzelnen Kollektive aufgezeichnet und in Tab.10 die statistischen Vergleiche für diesen ersten Hauptversuch.

Ausgewertet wurden natürlich nur die Tiere, die bis zum Versuchsende überlebten. Bei den früher eingegangenen Tieren wurden keine Nekroseraten bestimmt.

Aus Tab.5 (Allylalkoholkontrolle) ist zu entnehmen, daß die Nekrosewerte wie zu erwarten ziemlich schwanken. Die Art der Auswertung der Nekroserate dürfte aber kaum sehr ins Gewicht fallen, denn die prozentuale Streuung ist in gewissen Grenzen ähnlich. Da es aber sinnvoll erschien, wurde für die statistische Berechnung (Tab.10) nur der Prozentsatz der Nekroseflächen von der Gesamtleberoberfläche herangezogen.

Obwohl jede Versuchsgruppe in zwei Abteilungen durchgeführt wurde, liegen die Werte beider Abteilungen bei allen Gruppen etwa gleich, so daß die beiden Abteilungen einer jeden Versuchsgruppe für die statistische Auswertung zusammengezogen werden dürfen. Eine Ausnahme bildet die Versuchsgruppe, die mit Edelwein behandelt worden ist. In diesem Fall gehen die mittleren Nekrosewerte beider Abteilungen der Gruppe sehr stark auseinander. Während bei der ersten Abteilung (Tab.7) die mittlere Nekroserate ungewöhnlich niedrig liegt, ist sie bei der zweiten Abteilung außergewöhnlich hoch (Tab.8). Ähnlich große Differenzen zeigen sich teilweise auch bei den Elektrophorewerten.

Tab.4 Angesetzte und ausgewertete Tiere der Hauptversuche

	Versuchsgruppe	Ansatz	Zahl der Tiere	Exitus nach Std.	Ausgewertet
1. Hauptversuch	Allylalkoholkontrolle	I	15	8	7
		II	8	1	7
	Äthanol	I	8	4	4
		II	7	1	6
	Edelwein	I	12	6	6
		II	5	1	4
	Hybridenwein	I	9	1	8
		II	8	2	6
2. Hauptversuch	Allylalkoholkontrolle	./.	11	2	9
	Äthanol	./.	11	2	9
	Edelwein	./.	11	4	7
	Hybridenwein	./.	13	4	9

Tab. 5 Alkylalkoholkontrolle des 1. Hauptversuchs

Elektrophorese					Lebernekrosen				
n	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ	Nekr. % d. Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
I									
1	33,3	15,0	10,0	28,0	13,7	33,2	41,8	1.900	1.080
2	31,2	13,6	15,7	21,2	18,3	21,4	18,9	996	452
3	38,9	20,5	8,5	23,7	8,4	23,2	21,7	1.300	620
4	29,2	16,3	12,6	33,1	8,8	7,0	4,3	360	112
5	31,4	13,2	5,6	35,5	14,3	20,0	19,0	984	476
6	33,2	10,2	5,9	39,0	11,7	20,5	25,2	1.120	708
7	40,3	16,1	12,9	19,3	11,4	30,9	32,1	1.660	864
8	39,7	14,4	19,3	19,7	6,9	25,8	27,1	1.164	624
9	27,8	20,4	11,6	22,4	17,8	5,0	9,8	264	264
10	32,3	15,9	14,5	23,2	14,1	35,4	38,3	1.596	864
II									
11	37,6	16,3	12,4	24,2	9,5	20,5	17,8	932	412
12	27,4	18,7	17,2	24,8	11,9	44,4	50,5	2.056	1.184
13	42,9	13,8	10,3	23,3	9,7	21,3	27,0	996	636
14	29,4	17,6	9,3	23,7	20,0	29,1	28,5	1.352	664
Summe	474,6	222,0	165,8	361,1	176,5	337,7	362,0	16.680	8.960
$\bar{x}$	33,9	15,9	11,8	25,8	12,6	24,1	25,9	1.191	640
$\sigma \pm$	6,0	2,8	4,1	5,9	4,0	10,4	12,5	517	308
$\sigma \%$	17,9	17,6	34,7	22,8	31,7	43,2	48,3	43,2	48,3

Tab. 6 Äthanol des 1. Hauptversuchs

		Elektrophorese					Lebernekrosen			
n	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ		Nekr. % Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	40,6	15,6	8,4	20,6	14,8		62,7	66,6	2.760	1.448
2	36,8	15,6	9,1	24,9	13,6		47,9	52,2	2.048	1.160
I 3	35,7	18,2	8,4	27,9	9,8		51,5	53,6	2.784	1.416
4	33,3	15,2	10,6	22,7	18,2		40,0	42,4	2.056	0.960
5	47,2	12,7	4,2	20,4	15,5		73,1	66,0	3.628	1.648
6	40,6	17,4	11,0	19,4	11,6		47,9	46,0	2.244	1.064
7	40,8	14,8	5,8	24,4	14,2		69,0	71,4	3.476	1.780
8	41,7	11,3	5,4	25,0	16,6		52,6	51,7	2.380	1.176
II 9	33,3	15,8	12,1	22,3	16,5		86,0	72,0	4.332	1.840
10	32,0	19,6	13,7	24,2	10,5		60,3	50,0	3.096	1.308
Summe	382,0	157,2	88,7	231,8	138,8		591,0	571,9	28.840	13.800
$\bar{x}$	38,2	15,8	8,9	23,2	13,9		59,1	57,2	2.884	1,380
$\sigma \pm$	4,8	2,4	2,7	2,6	2,7		13,9	10,8	669	301

Tab. 7 Edelweingruppe (I. Abteilung) des 1. Hauptversuchs

n	Elektrophorese					Lebernekrosen			
	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ	Nekr. % d. Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	37, 2	14, 9	8, 4	23, 3	16, 2	29, 7	26, 2	1, 368	592
2	30, 6	13, 8	4, 6	30, 6	20, 4	42, 2	40, 2	2, 328	1, 112
3	36, 6	11, 9	6, 7	24, 8	20, 0	40, 5	37, 8	1, 952	928
4	43, 7	15, 1	6, 7	21, 0	13, 5	34, 3	25, 9	1, 904	696
5	40, 9	16, 4	7, 4	21, 2	14, 1	17, 9	18, 1	784	396
6	42, 2	13, 9	6, 0	24, 0	13, 9	47, 0	46, 2	2, 684	1, 316
Summe	231, 2	86, 0	39, 8	144, 9	98, 1	211, 6	194, 4	11, 020	5, 040
$\bar{x}$	38, 5	14, 3	6, 6	24, 2	16, 4	35, 3	32, 4	1, 837	840
σ^2	4, 8	1, 3	1, 3	3, 5	3, 1	10, 5	10, 6	744	343

Tab. 8 Edelweingruppe (II. Abteilung) des 1. Hauptversuchs

n	Elektrophorese					Lebernekrosen			
	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ	Nekr. % d. Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	30,5	16,0	-	36,3	17,2	86,2	85,4	3.692	1.868
2	31,4	15,3	8,7	26,6	18,0	80,9	82,3	4.020	2.092
3	28,6	16,5	5,7	29,5	19,7	63,1	70,9	3.816	2.184
4	27,5	12,6	5,5	32,4	22,0	96,3	93,0	4.504	2.184
Summe	118,0	60,4	19,9	124,8	76,9	326,4	331,6	16.032	8.328
$\bar{x}$	29,5	15,1	5,0	31,2	19,2	81,6	82,9	4.008	2.082
$\sigma \pm$	1,8	1,7	3,6	4,1	2,1	12,7	9,2	358	149

		Elektrophorese				Lebernekrosen			
n	Alb.	G. & 1	α_2	β	γ	Nekr. % d. Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	37,9	12,7	7,2	24,1	18,1	73,9	59,8	4.592	2.144
2	40,5	15,2	6,3	19,8	18,2	32,1	24,8	1.716	0.676
3	31,6	17,4	10,7	24,5	15,8	79,4	63,9	3.660	1.552
4	35,4	16,1	9,9	23,5	15,1	79,0	74,3	3.920	1.880
5	37,5	12,7	6,4	24,0	19,4	73,4	65,5	3.808	1.700
6						22,7	31,3	1.232	0.864
7	35,8	10,1	5,6	21,2	27,3	86,1	87,7	4.468	2.228
8						48,8	37,8	2.724	1.056
9	38,5	10,3	4,6	22,1	24,5	94,4	95,5	4.760	2.468
10	43,0	17,9	3,4	22,9	12,8	61,1	64,8	3.428	1.884
11	42,1	10,6	8,7	19,3	19,3	71,0	76,1	3.948	2.000
12	30,8	13,5	6,6	23,2	25,9	79,9	84,3	4.232	2.208
13	28,5	17,5	11,6	21,2	21,2	96,4	100,0	5.464	2.956
14	38,9	15,7	10,5	17,1	17,4	60,7	64,8	3.208	1.740
Summe	440,5	167,7	91,5	262,9	235,0	958,9	930,6	51.160	25.356
$\bar{x}$	36,8	14,0	7,7	21,9	19,6	68,5	66,5	3.654	1.811
$\sigma \pm$	4,7	2,9	2,6	2,5	4,4	21,7	22,7	1.264	603

Tab. 10 Statistischer Vergleich der Ergebnisse des 1. Hauptversuchs
(Nekrose: als % der Gesamtfläche)

Vergleich	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	t	P
Allylalkoholkontrolle mit Äthanol	24,1	+ 10,4	59,1	+ 13,9	7,058	<0,001
Allylalkoholkontrolle mit Edelwein (I. Abt.)	24,1	+ 10,4	35,3	+ 10,5	2,203	<0,1 (>0,05)
Allylalkoholkontrolle mit Hybridenwein	24,1	+ 10,4	68,5	+ 21,7	6,423	<0,001
Äthanol mit Edelwein (I. Abt.)	59,1	+ 13,9	35,3	+ 10,5	3,601	<0,01 (>0,001)
Äthanol mit Hybridenwein	59,1	+ 13,9	68,5	+ 21,7	1,213	<0,3 (>0,2)
Edelwein (I. Abt.) mit Hybridenwein	35,3	+ 10,5	68,5	+ 21,7	3,544	<0,01 (>0,001)

Obwohl die Mittelwerte der verschiedenen Versuchsdaten aus beiden Abteilungen sinnvolle Größen ergeben, dürfen diese Mittelwerte nicht für die statistische Endauswertung herangezogen werden, da bei der einen oder anderen Abteilung ein Fehler vorliegen muß. Dazu kommt noch, daß die Tierzahl in der zweiten Abteilung recht klein ist (nur 4 Tiere). Es ist deswegen richtiger, alle Versuche in einem neuen Ansatz zu wiederholen (2. Hauptversuch). Man könnte die Frage stellen, weshalb überhaupt von jeder Versuchsgruppe zwei Abteilungen angesetzt wurden. Da ein möglichst großes Kollektiv verwandt werden sollte, eine gleichzeitige Aufarbeitung aber nicht möglich war, wurde die Unterteilung vorgenommen.

Aus Tab.10 ist zu entnehmen, daß die durch Allylkohol verursachte Nekroserate durch Gaben von Äthanol erhöht wird. Dasselbe gilt für Gaben von Hybridenwein. Trotz gleicher Äthanoldosis verschlimmert Hybridenwein den Allylkoholschaden mehr als Äthanol allein. Diese Angaben sind mit Ausnahme der letzten statistisch beweisend. In Tab.10 sind mit Vorbehalten die Vergleiche mit dem Edelweinversuch wiedergegeben. Benutzt wurden hierzu aber lediglich die Werte der ersten Abteilung des Edelweinversuchs, da die Werte der zweiten Abteilung so außergewöhnlich hoch liegen, daß dort am ehesten mit einem Fehler zu rechnen ist. Danach würden Gaben von Edelwein den Allylkoholschaden der Leber nur knapp gesichert versträken. Diese zusätzliche Schädigung wäre aber wesentlich geringer als mit der gleichen Dosis Äthanol allein. Auch wäre der Effekt von Edelwein wesentlich geringer als der von Hybridenwein.

Zweiter Hauptversuch

Alle Versuche wurden nochmals wiederholt. Zum Unterschied vom ersten Hauptversuch wurden kleinere Kollektive gewählt, die im gleichen Arbeitsgang aufgearbeitet werden konnten. Damit sollte ein Fehler, bedingt durch zeitlich unabhängige Ansätze, reduziert werden. Darüber hinaus wurde streng darauf geachtet, daß die Tiergewichte in einem engen Rahmen gleich waren (mittleres Gewicht 150 g, extreme Abweichung 145 bis 155 g).

Die Ergebnisse sind in Tab.11 bis 14 verzeichnet. In Tab.15 sind die statistischen Vergleiche angegeben. Aus den Tabellen 11 bis 15 ist zu entnehmen, daß durch die genannten Vorsichtsmaßnahmen bei allen Gruppen die Streuung der Werte für die Nekroserate kleiner ist. Dementsprechend ist auch die statistische Auswertung leichter. Sie ergibt (Tab.15): Äthanol allein vergrößert

Bert ebenso wie Edelwein und Hybridenwein den Allylkoholschaden. Die durch Edelwein und Hybridenwein zusätzlich gesetzte Schädigung ist größer als die mit Äthanol allein. Darüber hinaus ist die schädigende Wirkung von Hybridenwein in statistisch signifikanter Weise ausgeprägter als die von Edelwein bei gleicher Äthanolkonzentration. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse des ersten Hauptversuchs.

Die Untersuchung der Veränderungen des elektrophoretischen Serumeiweißbildes ergab schon bei der groben Betrachtung der Kollektivmittelwerte, daß nicht mit signifikanten Änderungen gerechnet werden kann. Dies wird besonders deutlich durch den mittleren Eiweißquotienten, der in Tab. 16 für die einzelnen Versuche zusammengestellt ist. Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergeben sich zumeist erst in der zweiten Dezimalstelle. Der einzig hervorstechende Unterschied ist zwischen den nicht behandelten Tieren und allen mit Allylkohol behandelten Tieren festzustellen. Dies ist wohl so zu verstehen, daß die zusätzliche Schädigung durch die Versuchslösungen bei dem gesetzten massiven Allylkoholschaden nicht mehr zum Ausdruck kommt. Der Allylkoholschaden selbst äußert sich im elektrophoretischen Serumeiweißbild in einer Abnahme der Albumine bei einer Zunahme der Gesamtglobuline.

Tab. 11 Allylalkoholkontrolle des 2. Hauptversuchs

n	Elektrophorese					Lebernekrosen		
	Alb.	G _{α1}	α ₂	β	γ	Nekr. % Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.
1	27,6	24,1	6,7	25,6	16,0	23,5	20,0	1.316
2	30,5	18,6	13,8	19,4	17,7	17,6	15,3	0.776
3	34,8	20,6	5,8	23,0	15,8	25,4	24,1	1.304
4	31,8	16,1	16,1	23,5	12,5	26,3	25,6	1.367
5	34,0	14,4	10,2	21,4	20,0	37,2	30,5	2.000
6	34,2	15,1	8,8	23,8	18,1	28,1	22,5	1.488
7	24,4	19,7	14,3	23,5	18,1	26,3	32,6	1.452
8	37,4	12,9	10,2	22,3	17,2	31,0	24,0	1.596
9	36,2	15,6	8,7	20,0	19,5	32,0	35,6	1.704
Summe	290,9	157,1	94,6	202,5	152,9	247,4	230,2	13.003
$\bar{x}$	32,4	17,5	10,5	22,5	17,1	27,5	25,6	1.445
$\pm$	4,2	3,5	3,5	2,0	1,6	5,6	6,4	294
								6.096
								677
								169

Tab. 12 Äthanolgruppe des 2. Hauptversuchs

Elektrophorese						Lebernekrosen			
n	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ	Nekr. % d. Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	31,8	20,2	12,2	18,8	17,2	33,4	34,4	1.440	0.732
2	33,7	14,3	11,1	21,1	19,8	43,4	40,5	2.612	1.232
3	32,7	20,2	11,6	19,4	16,1	40,8	39,3	1.804	0.856
4	30,0	15,0	10,1	19,2	25,7	41,4	45,1	1.928	1.052
5	29,8	17,0	13,8	21,3	18,1	38,2	38,3	1.660	0.840
6	31,4	15,8	10,8	21,7	20,3	39,1	39,8	2.348	1.204
7	27,7	17,3	12,6	21,2	21,2	36,2	35,1	1.694	0.814
8	30,3	16,0	10,8	22,3	20,6	36,4	37,1	1.691	0.796
9	41,1	15,9	11,8	19,4	11,8	36,1	31,8	1.852	0.808
Summe	288,5	151,5	104,8	184,4	170,8	345,0	341,4	17.029	8.334
$\bar{x}$	32,1	16,8	11,6	20,5	19,0	38,3	37,9	1.892	926
$\sigma \pm$	3,8	2,1	1,1	1,5	3,9	3,4	4,0	525	117

Tab. 13

Edelweingruppe des 2. Hauptversuchs

n	Elektrophorese					Lebernekrosen			
	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ	Nekr. % Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	34,6	21,5	8,4	22,4	13,1	58,8	58,3	3.376	1.680
2	32,2	20,5	8,9	23,7	14,7	45,8	40,5	2.308	1.072
3	34,4	15,4	4,5	25,2	20,5	44,6	43,3	2.292	1.112
4	32,5	19,1	6,5	24,4	17,5	53,4	57,7	2.936	1.560
5	31,8	16,4	10,4	18,1	23,3	62,0	61,4	3.484	1.760
6	37,0	18,3	7,0	23,9	13,8	49,2	50,3	2.488	1.288
7	33,8	18,8	8,4	20,4	18,6	42,6	40,5	2.312	1.112
Summe	236,3	130,0	54,1	158,1	121,5	356,4	352,0	19.196	9.584
$\bar{x}$	33,7	18,6	7,7	22,6	17,4	50,9	50,3	2.742	1.369
$\sigma \pm$	1,8	2,1	1,9	2,2	3,8	7,5	8,9	404	233

Tab. 14 Hybridenweingruppe des 2. Hauptversuchs

		Elektrophorese				Lebernekrosen			
n	Alb.	G. α_1	α_2	β	γ	Nekr. % Ges.	Nekr. % Konv.	Nekr. abs. Ges.	Nekr. abs. Konv.
1	36,1	15,1	7,6	21,2	20,0	62,4	60,0	3.280	1.512
2	19,4	22,3	11,4	31,0	15,9	68,6	60,1	4.008	1.732
3	35,5	16,8	10,4	22,6	14,7	58,0	45,2	3.208	1.272
4	23,7	17,1	7,3	28,7	23,2	91,7	91,9	4.996	2.540
5	35,7	14,7	7,4	27,6	14,6	72,7	73,1	3.788	1.956
6	37,2	16,3	4,7	21,0	20,8	94,0	96,9	4.884	2.556
7	40,5	13,2	6,9	22,4	17,0	82,8	79,0	3.584	1.668
8	36,7	16,4	8,1	24,6	14,2	94,7	94,1	4.124	2.016
9	35,2	20,9	10,2	19,9	13,8	78,4	78,6	3.824	1.944
Summe	295,0	152,8	74,0	219,0	154,2	703,3	678,9	35.696	17.196
$\bar{x}$	32,9	17,2	8,3	24,4	17,2	78,1	75,4	3.966	1.911
σ^2	6,9	2,9	2,2	3,9	3,3	13,7	17,5	708	443

Tab. 15 Statistischer Vergleich der Ergebnisse des 2. Hauptversuchs
(Nekrosen als % der Gesamtfläche)

Vergleich	$\bar{x}$	s.d.	$\bar{x}$	s.d.	t	P
Allylalkoholkontrolle mit Äthanol	27,5	+ 5,6 —	38,3	+ 3,4 —	5.070	<0,001
Allylalkoholkontrolle mit Edelwein	27,5	+ 5,6 —	50,9	+ 7,5 —	7.228	<0,001
Allylalkoholkontrolle mit Hybridenwein	27,5	+ 5,6 —	78,1	+ 13,7 —	10.257	<0,001
Äthanol mit Edelwein	38,3	+ 3,4 —	50,9	+ 7,5 —	4.628	<0,01 (>0,001)
Äthanol mit Hybridenwein	38,3	+ 3,4 —	78,1	+ 13,7 —	8.487	<0,001
Edelwein mit Hybridenwein	50,9	+ 7,5 —	78,1	+ 13,7 —	4.666	<0,01 (>0,001)

Tab. 16 Eiweißquotient

	Gruppe	Albumine	Globuline	Quotient
	Unbehandelt	42,7	57,3	0,745
1. Hauptversuch	Allylalkoholkontrolle	33,9	66,1	0,513
	Äthanol	38,2	61,8	0,618
	Edelwein	38,5	61,5	0,625
	Hybridenwein	36,8	63,2	0,582
2. Hauptversuch	Allylalkoholkontrolle	32,4	67,6	0,479
	Äthanol	32,1	67,9	0,472
	Edelwein	33,7	66,3	0,508
	Hybridenwein	32,9	67,1	0,490

7. DISKUSSION

Die Versuche ergaben, daß Äthanol allein den Allylkoholschaden verstärkt. Das Ergebnis ist statistisch gesichert und bestätigt überdies die Untersuchungen von Eger.

Edelwein erhöht bei gleicher Äthanolkonzentration und Dosis die Wirkung von Äthanol allein.

Der Hybridenwein setzt aber die stärksten zusätzlichen Schädigungen.

Danach nimmt die Verstärkung des Allylkoholschadens in folgender Reihenfolge zu: Äthanol - Edelwein - Hybridenwein. Alle diese Ergebnisse sind statistisch gesichert.

Zur Methode ist zu sagen, daß die Bestimmung der Nekroserate für diese Fragestellung anwendbar ist, daß aber sehr genau gearbeitet werden muß, um vergleichbare Werte zu erhalten.

Das elektrophoretische Serumeiweißbild zeigt nur durch den Allylkoholschaden eine nennenswerte Veränderung, spricht aber auf Gaben der Testlösungen nicht mehr in statistisch signifikanter Weise an.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Bestimmung der Nekroserate der Leber nach Verabreichung von Allylalkohol konnte gezeigt werden, daß dieser Leberschaden durch alkoholhaltige Getränke in der Reihenfolge Äthanol - Edelwein - Hybridenwein verschlimmert wird. Auch die Differenz der Wirkung zwischen Edelwein und Hybridenwein ist statistisch beweisend.

9. LITERATUR

1. Antweiler, H. J., Die quantit. Elektrophorese i.d. Med., Springer-Verl. 1952.
2. Bayer, E., Vitis 1, 34, 93, 298 (1957/58).
3. Beazell, I. M., Joy, A. C., Quart. J. Alcohol 1, 45 (1940).
4. Beckmann, K., Handb. d. Inn. Med., Bd. III/2 (1953), Die Leberkrankheiten, G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1957).
5. Breider, H., Reuther, G., Wolf, E., Der Züchter 29, 317 (1959).
6. Deutsch, zit. Antweiler, H. J., Die quantitat. Elektrophorese i.d. Med., Springer-Verlag 1952.
7. Drawert, F., Vitis 2, 172 (1960).
8. Eger, W., Medicina experimentalis 1, 84 (1959),
Arzneimittelforsch. 10, 601 (1957),
Virchows Archiv 328, 536 (1956).
9. Gillissen, G., Kling, G., Dt. Weinzeitung 24, 433 (1955).
10. Grassmann, Hannig, Knedel, zit. Antweiler, H. J., Die quantitat. Elektrophorese in der Medizin, Springer-Verlag (1952).
11. Kliewe, H., Ärztl. Praxis 19, 671 (1959).
12. Leobardy, De, Bull. de l'office internat. du vin 269, 3 (1953).
13. Pages, P., Congr. internat. pour l'étude sci. du vin et du raisin 1957.
14. Voegtlin, W. L., Broz, W. R., Moss, M. H., Gastroenterology 12, 184 (1949).
15. Zieve, L., Hill, E., J. Lab. a. Clin. Med. 4215, 705 (1953).
16. Zimmermann, J., Weinwissenschaften, Beilage zu 'Der Deutsche Weinbau', Nr. 2 (1960).

LEBENS LAUF

Ich wurde am 12. April 1937 in Eisenach/Thür. als Sohn des Lehrers Eugen Wiener und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Abraham, geboren.

Von 1943 bis 1951 ging ich zur Grundschule in Farnroda/Thür. Anschließend daran besuchte ich bis 1955 die Luther-Oberschule in Eisenach, an der ich auch das Abitur bestand.

Dann begann ich im Herbst 1955 mein Medizinstudium an der Universität Greifswald. Nach zwei Semestern legte ich hier das Vorphysikum ab. Danach ging ich an die Universität Leipzig, von wo ich 1957 nach Mainz überwechselte. Hier setzte ich das Medizinstudium fort und bestand 1958 das Physikum, 1962 das Staatsexamen.

